

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 895 990 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
10.02.1999 Patentblatt 1999/06

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 207/16**

(21) Anmeldenummer: **98114041.1**

(22) Anmeldetag: **28.07.1998**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(72) Erfinder:
• **Giselbrecht, Karlheinz, Dr.
4061 Pasching (AT)**
• **Zimmermann, Curt, Dr.
4310 Mauthausen (AT)**

(30) Priorität: **06.08.1997 AT 1319/97
12.11.1997 AT 1910/97**

(74) Vertreter: **Kunz, Ekkehard, Dr.
Agrolinz Melamin GmbH
Patentabteilung,
St. Peter-Strasse 25
4021 Linz (AT)**

(71) Anmelder: **DSM Chemie Linz GmbH
4021 Linz (AT)**

(54) Verfahren zur Herstellung von 1-Pyruvyl-L-Prolin

(57) Verfahren zur Herstellung von N-Pyruvyl-L-Prolin durch Umsetzung von L-Prolin mit Brenztraubensäuremethylester-dimethylketal in Gegenwart eines Alkalimetallalkoxides, anschließender saurer Hydrolyse und Extraktion von 1-Pyruvyl-L-Prolin.

EP 0 895 990 A1

Beschreibung

[0001] 1-Pyruvyl-L-Prolin (1-(1,2-Dioxopropyl)-L-prolin; 76391-12-3) stellt ein wertvolles Zwischenprodukt in der Synthese von Dipetiden bzw. Polypeptiden dar, die beispielsweise zu der Klasse der N-Carboxylalkylidipeptid-Inhibitoren von ACE (angiotensin-converting enzyme) gehören.

In der Literatur sind deshalb schon mehrere Varianten zur Herstellung von 1-Pyruvyl-L-Prolin beschrieben. So wird 1-Pyruvyl-L-Prolin (Pyr-Pro-OH) beispielsweise gemäß Jou.G. et al, J. Org. Chem., Vol. 62, No. 2, 1997 p. 354-366 durch Reaktion von L-Prolinbenzylester-Hydrochlorid mit Brenztraubensäure in Gegenwart von Diethanolamin (DIEA), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) und Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) mit anschließender Freisetzung der Säure durch Hydrierung mittels Wasserstoff über Pd/C erhalten.

Der Nachteil dieser Reaktion liegt vor allem in der niedrigen Ausbeute von 36 % des im 1. Reaktionsschritt erhaltenen Esters, wodurch die Gesamtausbeute an Pyr-Pro-OH zwangsläufig ebenfalls nicht sehr hoch ist. Weiters muß der Ester vor Freisetzung der Säure noch aus dem Reaktionsgemisch isoliert und gereinigt werden.

Gemäß Krit N.A. et al, Khim, Farm. Zh 25 (1991), 1, p 44-46 (& Pharm. Chem. J. (Engl. Translation) 25 (1991) 7, p. 482-485) wird L-Prolinbenzylester mit Brenztraubensäurechlorid in DMF und SOCl_2 in Gegenwart von Triethylamin umgesetzt und anschließend wiederum die Säure durch Hydrierung mittels Wasserstoff über Pd/C freigesetzt. Auch bei dieser Variante wird der als Zwischenprodukt gebildete Ester trotz 100 % Überschuß an Säurechlorid in einer schlechten Ausbeute von 40 % erhalten, sodaß die Gesamtausbeute bei diesem Verfahren ebenfalls nicht sehr hoch ist. Weiters muß auch hier der Ester vor dem Freisetzen der Säure zuerst isoliert und gereinigt werden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es demnach, ein Verfahren zur Herstellung von Pyr-Pro-OH zu finden, daß ohne Isolierung und Reinigung des gebildeten Zwischenproduktes eine hohe Gesamtausbeute an Pyr-Pro-OH gewährleistet.

[0002] Unerwarteterweise konnte diese Aufgabe durch eine Eintopfreaktion mit anschließender Extraktion des Endproduktes gelöst werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung von 1-Pyruvyl-L-Prolin, das dadurch gekennzeichnet ist, daß L-Prolin mit Brenztraubensäuremethylester-dimethylketal in Gegenwart eines Alkalimetallalkoxides in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt und anschließend eine saure Hydrolyse des gebildeten Ketals durchgeführt wird, worauf 1-Pyruvyl-L-Prolin durch Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.

[0003] Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird zuerst L-Prolin mit Brenztraubensäuremethylester-

dimethylketal in Gegenwart eines Alkalimetallalkoxides reagieren gelassen. Das als Ausgangsverbindung dienende Dimethylketal ist leicht im großtechnischen Ausmaß und in hohen Ausbeuten herstellbar, beispielsweise durch Umsetzung von Brenztraubensäuremethylester, welcher kommerziell in hoher Reinheit erhältlich ist, mit Methanol unter saurer Katalyse (H_2SO_4 , HCl, p-TsOH, H_3PO_4 , saure Ionenaustauscher u.s.w.) und Entfernen des Reaktionswassers (z.B. mit Orthoameisensäureester) auf chemischem Weg oder destillativ unter Rückführung des Methanols.

Die beiden Ausgangsverbindungen werden dabei bevorzugt äquimolar eingesetzt. Ein leichter Überschuß des Dimethylketals kann jedoch auch verwendet werden.

Als Alkalimetallalkoxid eignen sich dabei Natrium-, Kalium- oder Lithium- C_1 - C_{10} Alkoxide. C_1 - C_{10} Alkoxide sind beispielsweise Meth-, Eth- oder tert. Butoxid u.s.w. Bevorzugt wird Natriummethoxid verwendet. Natriummethoxid kann als Feststoff oder als käuflich erhältliche 30 %ige methanolische Lösung eingesetzt werden. Die Reaktion findet in Gegenwart von 1,5 bis 3 Moläquivalenten an Alkalimetallalkoxid statt. Bevorzugt werden 1,8 bis 2,5, besonders bevorzugt 2 Moläquivalente an Alkalimetallalkoxid zugesetzt. Als organisches Lösungsmittel können beispielsweise C_1 - C_4 -Alkohole wie etwa Methanol, Ethanol, i-Propanol, Ester wie etwa Methylacetat, Ethylacetat u.s.w., Toluol, Ether wie etwa Dioxan, THF oder Methyl-tert.butyl-ether (MtBE) u.s.w. verwendet werden. Bevorzugt werden Dioxan, THF oder Methanol eingesetzt. Gegebenenfalls ist die Zugabe eines Lösungsvermittlers erforderlich, beispielsweise Methanol bei Verwendung von MtBE.

Die Reaktionstemperatur liegt bei der vom eingesetzten Lösungsmittel abhängigen Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches.

Das Reaktionsgemisch wird bis zum Ende der Reaktion bei Rückflußtemperatur gerührt, das Ende der Reaktion wird dabei beispielsweise gaschromatographisch kontrolliert. Bevorzugt wird das Reaktionsgemisch nach beendeter Reaktion noch etwas nachgerührt.

Anschließend wird dem Reaktionsgemisch Wasser zugesetzt, worauf es bei Verwendung eines mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittels zur Phasentrennung kommt. Liegen zwei Phasen vor, wird die organische Phase verworfen und nur die wäßrige Phase weiterverwendet. Die nachfolgende saure Hydrolyse erfolgt bei Temperaturen von 15 bis etwa 50 °C, bevorzugt bei Raumtemperatur.

Durch Zugabe einer anorganischen oder organischen Säure wird ein pH Wert zwischen 1 und 4, bevorzugt zwischen 1 und 2, eingestellt. Als anorganische Säuren eignen sich beispielsweise H_2SO_4 , H_3PO_4 , HCl, u.s.w. Geeignete organische Säure sind beispielsweise p-Toluolsulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure u.s.w. Bevorzugt werden anorganische Säuren, besonders bevorzugt wird H_2SO_4 eingesetzt.

Das Reaktionsgemisch wird etwa 0,5 bis 15 Stunden,

bevorzugt 1 bis 3 Stunden, zur Vervollständigung der Ketalspaltung gerührt.

Ein gegebenenfalls vorhandener Feststoff wird vor der anschließenden Isolierung von Pyr-Pro-OH abgetrennt, beispielsweise durch Abnutschen, Filtrieren u.s.w.

Zur Isolierung von Pyr-Pro-OH wird das Reaktionsgemisch bevorzugt eingeengt und anschließend mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert. Geeignete Extraktionsmittel sind beispielsweise Ethylacetat, Methyl-tertbutylether (MtBE) Diethylether, Toluol u.s.w. Bevorzugt werden Ethylacetat und MtBE eingesetzt.

Gegebenenfalls wird vor der Extraktion ein pH-Wert von etwa 7, beispielsweise durch Zugabe von NaOH eingestellt um, zum Beispiel bei Verwendung eines Überschusses an Dimethylketal, unumgesetztes Edukt aus dem Reaktionsgemisch abzutrennen.

Die Reinheit von Pyr-Pro-OH wird während der Extraktion mittels Dünnschichtchromatographie, Gaschromatographie oder mittels HPLC überprüft. Bei Erreichen einer entsprechenden Reinheit wird sodann das Extraktionsmittel abdestilliert. Pyr-Pro-OH wird nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in Ausbeuten von bis zu 90 % in einfacher Weise durch eine Eintropfreaktion mit anschließender Extraktion erhalten.

Beispiel 1

[0004] Ein Gemisch aus 11,5 g (0,1 mol) L-Prolin, 14,8 g (0,1 mol) Brentraubensäuremethylesterdimethylketal, 10,8 g (0,2 mol) Natriummethoxid und 200 ml Dioxan wurde 5 h bei Rückflußtemperatur (97 - 101 °C) gerührt. Anschließend wurden 100 ml H₂O zugegeben und mit H₂SO₄ (1:1) ein pH Wert von 1,0 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde noch etwa 3 h bei Raumtemperatur gerührt und dann der angefallene Feststoff abgenutscht. Das Filtrat wurde zur Hälfte eingeengt und mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Nach Abdestillieren von Ethylacetat wurden 16,4 g Rückstand erhalten. Ausbeute: 16,4 g 1-Pyruvyl-L-Prolin (= 90 % d. Theorie)

Beispiel 2

[0005] Ein Gemisch aus 11,5 g (1 mol) L-Prolin, 14,8 g (1 mol) Brentraubensäuremethylester-dimethylketal, 10,8 g (0,2 mol) Natriummethoxid und 200 ml Methyl-tert-Butylether wurde auf Rückflußtemperatur erhitzt (57 °C). Um den verbleibenden Feststoff zu lösen wurden 5 ml Methanol zugegeben und 3 h bei Rückflußtemperatur gerührt. Anschließend wurden 100 g H₂O zugegeben, worauf sich der restliche Feststoff löste und sich 2 Phasen bildeten. Mit H₂SO₄ (1:1) wurde sodann ein pH-Wert von 5,8 eingestellt, die organische Phase verworfen und die wäßrige Phase mit H₂SO₄ (1:1) auf einen pH-Wert von 1,0 gestellt.

Die wäßrige Phase wurde noch 3 h bei 50 °C gerührt, von 150 ml auf 80 ml eingeengt und mit 2N NaOH auf pH 7,0 gestellt.

Nach 2maliger Extraktion mit Ethylacetat wurde wie-

derum mit H₂SO₄ (1:1) ein pH Wert von 1,3 eingestellt und noch 3 mal mit je 200 ml Ethylacetat extrahiert, das anschließend im Vakuum abdestilliert wurde.

Ausbeute 11,0 g 1-Pyruvyl-L-Prolin (gelbes Öl, ca. 60 % d. Theorie)

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von N-Pyruvyl-L-Prolin, dadurch gekennzeichnet, daß L-Prolin mit Brenztraubensäuremethylester-dimethylketal in Gegenwart eines Alkalimetallalkoxides in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt und anschließend eine saure Hydrolyse des gebildeten Ketals durchgeführt wird, worauf 1-Pyruvyl-L-Prolin durch Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkalimetallalkoxid Natrium-, Kalium- oder Lithium-C₁-C₁₀ Alkoxide eingesetzt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkalimetallalkoxid Natriummethoxid eingesetzt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 1,5 bis 3 Moläquivalente an Alkalimetallalkoxid zugesetzt werden.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß L-Prolin und Brenztraubensäuremethylester-dimethylketal äquimolar eingesetzt werden.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion von L-Prolin und Brenztraubensäuremethylester-dimethylketal bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die saure Hydrolyse bei 15 bis 50 °C durchgeführt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß bei der sauren Hydrolyse ein pH Wert zwischen 1 und 4 mittels Zugabe einer anorganischen oder organischen Säure eingestellt wird.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 98 11 4041

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A	US 5 424 454 A (BURBAUM BEVERLY W ET AL) 13. Juni 1995 * Spalte 4, Zeile 60 - Spalte 6, Zeile 5; Beispiel 1 *	1-8	C07D207/16
A	WO 91 04985 A (PHARMA MAR SA ;RUFFLES GRAHAM KEITH (GB)) 18. April 1991 * Seite 9, Zeile 9 - Zeile 21 * * Seite 22 - Seite 23; Beispiele 4.1-4.2 *	1-8	
D,A	JOU G ET AL: "Total Synthesis of Dehydridemnin B. Use of Uronium and Phosphonium Salt Coupling Reagents in Peptide Synthesis in Solution" J. ORG. CHEM. (JOCEAH,00223263);97; VOL.62 (2); PP.354-366, XP002085296 University of Barcelona;Department of Organic Chemistry; Barcelona; E-08028; Spain (ES) * das ganze Dokument *	1-8	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			C07D
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 20. November 1998	Prüfer Paisdor, B
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03 82 (P04C03)